

AN



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
INTERNATIONALES BÜRO
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 9/20, 9/16		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/24110 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Dezember 1993 (09.12.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01289		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Mai 1993 (21.05.93)			
(30) Prioritätsdaten: P 42 16 948.8 22. Mai 1992 (22.05.92) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Salzburger 16, D-1000 Berlin 10 (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : RAUCHFUSS, Roland [DE/DE]; Sulzburger Str. 7, D-7800 Freiburg (DE).			
(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw. ; Gödecke AG, Patentwesen, Mooswaldallee 1-9, Postfach 569, D-7800 Freiburg (DE).			
(54) Title: PROCESS FOR PREPARING DELAYED-ACTION MEDICINAL COMPOSITIONS			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG RETARDIERTER ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN			
(57) Abstract			
A continuous process is disclosed for preparing delayed-action medicaments by means of an extruder.			
(57) Zusammenfassung			
Gegenstand der Patentanmeldung ist ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von retardierten Arzneimittelformen mittels eines Extruders.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Bulgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Mongoco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verfahren zur Herstellung retardierter
Arzneimittelzubereitungen

Beschreibung

Aus der EP-PS 0 043 254 (B1) ist ein Verfahren zur

5 Herstellung von Arzneimittelzubereitungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe bekannt, das auf einem selektiven Aufschmelzprozess mindestens zweier lipider oder lipoider Komponenten beruht, die eine retardierende Wirkung für mit diesen Komponenten vermischt Arzneimittelwirkstoffe haben.

10 Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) den Wirkstoff fein verteilt;

(b) den Wirkstoff in fein verteilter Form sowohl mit einer fein verteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich von 1:5 bis 5:1 liegt;

15 (c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunktes der niedrigschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden;

20 (d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen läßt; und

25 (e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben

"niedrigschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf die Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besonderen Schmelzpunkte einzuschließen.

Das genannte Verfahren hat, obwohl es sich technisch bereits gut bewährt hat, auch gewisse Nachteile, die insbesondere einem kontinuierlichen und automatisch gesteuerten Herstellungsprozess im Wege stehen. So ist es bisher nicht möglich, den Aufschmelzprozess kontinuierlich durchzuführen. In der Patentschrift wird zwar unter anderem vorgeschlagen, das Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente allein mittels der Friktionswärme eines Extruders zu erzeugen und auf diese Weise auf ein separates Aufheizen der Mischung zu verzichten. Neuerdings durchgeführte Versuche haben jedoch ergeben, daß die Friktionswärme eines Extrusionsverfahrens nicht ausreicht, die niedrigerschmelzende Komponente vollständig aufzuschmelzen. Das erhaltene Extrudat ist deshalb inhomogen und als Grundlage für die Granulierung oder sonstige Weiterverarbeitung zu einem Arzneimittel nicht brauchbar. Bisher ist es folglich nicht möglich, das teilaufgeschmolzene Produkt homogen zu extrudieren. Versucht man nun, die Friktionswärme durch eine Steigerung der Umdrehungszahl der Schnecke zu erhöhen, so tritt, ohne daß die Arbeitstemperatur wesentlich steigt, überraschend eine Entmischung ein, und der Extruder wird durch extremen Druckanstieg vor der Düsenplatte manchmal bis zur Materialzerstörung (Schneckenbruch) beansprucht, ohne daß der gewünschte Effekt erzielt werden könnte. Demgemäß muß gemäß EP-PS 0 043 254 nach wie vor jeder Ansatz für sich in entsprechend dimensionierten Gefäßen gemischt, aufgeheizt und innerhalb des vorgesehenen Zeitschemas wieder abgekühlt werden. Das ist nicht nur zeitaufwendig, sondern zwangsläufig auch mit viel Leerlauf für die Reinigung und Wiederbeschickung zwischen den eigentlichen Herstellungsansätzen verbunden. Nach dem bisherigen Herstellungsverfahren in einem 114 kg fassenden Planetenmischer betrug zum Beispiel allein die Aufheizzeit

3.

bis zum Schmelzbereich von 58 bis 60 °C eine Stunde. Darüber hinaus ist der Substanzverlust, d. h. der Verlust an Wirk- und Hilfsstoffen, die an den Gefäßwänden hängenbleiben und beim Reinigungsprozeß in der Regel verlorengehen, nicht zu unterschätzen. Ein weiterer Nachteil des Verfahrens ist, daß nach Beendigung des Schmelzprozesses das fertige Gemisch in großen Klumpen oder als Schmelzkuchen anfällt, die zunächst mit Handschaufeln aus dem Schmelzgefäß entfernt und dann zerkleinert werden müssen, bevor man das fertig retardierte Gemisch in einen Granulator überführen kann.

Aber auch Versuche, einen Extruder mit zusätzlicher Heizung einzusetzen, sind anfänglich völlig gescheitert. Es war nämlich zunächst auch unter Wärmezufuhr nicht möglich, ein Extrudat herzustellen. Ausgehend von der naheliegenden Annahme, daß die sehr kurze Verweilzeit von 2 bis 5 Minuten der Mischung im Extruder eine hohe Schmelztemperatur erfordert, wurde als Aufschmelztemperatur ein nur geringfügig unter dem Schmelzpunkt der hochschmelzenden Komponente liegender Temperaturbereich gewählt. Die niedrigschmelzende Komponente wurde dabei erwartungsgemäß aufgeschmolzen, aber es trat gleichzeitig ein unerwarteter Abquetscheffekt auf, der dazu führte, daß die niedrigschmelzende Komponente vom Rest der Mischung abgetrennt und in geschmolzener Form durch die Düsenplatte gepreßt wurde. Die im Extruder verbliebene Mischung wurde somit vom "Schmiermittel" getrennt und verfestigte sich. Dabei erhöhte sich der Frikionswiderstand so, daß der Extruder angehalten wurde. Versuche, dieses Problem durch eine Variation der Umdrehungszahl der Schnecke oder eine Erniedrigung des Durchmessers der Düsen zu meistern, verliefen ergebnislos. Auf eine Erniedrigung der Temperatur wurde verzichtet, da durch diese Maßnahme nur eine weitere Verschlechterung des Ergebnisses erwartet werden mußte. Bei dieser Überlegung wurde insbesondere berücksichtigt, daß eine niedrige Aufschmelztemperatur die Verweildauer der Mischung im Extruder zwangsläufig unerwünscht verlängert,

dabei aber den schädlichen Abquetscheffekt schon deshalb nicht günstig beeinflussen kann, weil beim Erreichen der Düsenplatte ohnehin die gesamte niedrigschmelzende Komponente im geschmolzenen Zustand vorliegen muß und

5 mithin unter dem im Extruder herrschenden Druck von 200 bis 600 kPa (N/m^2) ebenso abgequetscht wird wie bei höheren Temperaturen. Ein irgendwie gearteter Temperatureinfluß auf den Abquetscheffekt wurde nicht erwartet. Im übrigen war zu erwarten, daß langsames Aufheizen und mithin niedrigere

10 Temperaturen in der Aufheizphase nicht nur den Durchsatz verringern, sondern auch einen sehr langen Kompressionsweg und damit aufwendige Apparaturen erfordern würden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die obengenannten Nachteile zu überwinden und einen

15 vollautomatisch und kontinuierlich arbeitenden Schmelzprozess nach EP - PS 0 043 254 bereitzustellen.

Überraschenderweise hat sich nun herausgestellt, daß der schädliche Abquetscheffekt wider erwarten und bisher nicht erklärlich bei einer einfachen Absenkung der

20 Arbeitstemperatur in den untersten möglichen Bereich vollkommen verschwindet und daß sich folglich die aus der EP - PS 0 043 254 bekannten und dort vorgeschlagenen Mischungen trotz der vielen vergeblichen Versuche ohne besondere Veränderung der Zusammensetzung, insbesondere

25 ohne irgendwelche Zusätze zur Modifizierung der Friktion, zu hervorragend weiterzuverarbeitenden Extrudaten verpressen lassen, wenn man die gut zerkleinerte und vorgemischte pulverförmige Masse bei einer Temperatur, die höchstens 4 °C über der Schmelztemperatur der

30 niedrigerschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt bei einem Druck von 200 bis 600 kPa (N/m^2) einem Extrusionsprozess unterwirft und die gemäß EP - PS 0 043 254 teilaufgeschmolzene und gut vermischt Masse durch eine Düsenplatte mit einem Düsendurchmesser von 1,2 bis 4 mm

35 extrudiert.

Erfindungsgemäß soll die Temperatur im Extruder nicht mehr als 1 bis 4, bevorzugt 1 bis 3, am günstigsten jedoch nur 1 bis 2 °C über der Schmelztemperatur der niedrigschmelzenden Komponente liegen. Die Temperatur des Heizmantels muß also

5 entsprechend so eingestellt werden, daß diese Temperaturbereiche in der zu verarbeitenden Mischung über die gesamte Schneckenlänge eingehalten werden. Lediglich kurz vor dem Passieren der Düsen kann die Temperatur in den Bereich der Erstarrungstemperatur der niedrig schmelzenden

10 Komponente abgesenkt werden, wenn durch ausreichende Fördergeschwindigkeit dafür gesorgt wird, daß diese Komponente erst nach dem Passieren der Düsenplatte ersticken kann.

Aber auch wenn die Temperatur im oben angegebenen optimalen

15 Bereich liegt, erhält man ein brauchbares, d. h. granulierbares und in ein Arzneimittel überführbares Produkt, erst dann, wenn man gleichzeitig den Durchmesser der Düsen auf eine an das Verfahren angepaßte Größe einstellt. Beträgt der Düsendurchmesser weniger als 1 mm,

20 so verstopft die Düsenplatte und der Extruder wird durch die zunehmende Friktion angehalten, was zu erheblichen Schäden an der Maschine führen kann. Wird andererseits der Durchmesser zu groß, d.h. größer als 4 mm bemessen, so erhält man ein zwar brauchbar aussehendes Produkt, das aber

25 in Wirklichkeit nur auf der Oberfläche angeschmolzen ist. Man erhält sozusagen einen Schlauch mit einer aufgeschmolzenen Wandung und pulverförmiger Füllung. Es kam also auch hier darauf an, den richtigen Durchmesserbereich aufzufinden. Dieser liegt bei 1,2 bis 4, bevorzugt 1,3 bis

30 3, und ganz besonders bevorzugt bei 1,5 bis 2 mm.

Die Umdrehungszahl der Schnecke(n) wird entsprechend dem verwendeten Extruder und dem zu verarbeitenden Gemisch so eingestellt, daß der angestrebte Verfahrensdruck von 200 bis 500 kPa (N/m²) erzielt wird. Eine typischer

35 Umdrehungsbereich für einen Extruder mit einer

5.

Schneckenlänge von 1200 mm liegt bei einem Schmelzdruck von 200 bis 600 kPa (N/m²) zwischen 50 und 200 UpM.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat gegenüber der aus dem obengenannten Stand der Technik bekannten Verfahren erhebliche Vorteile. Durch die kontinuierliche Herstellungsweise kann die Fertigungszeit für eine Einheitsmenge erheblich reduziert werden. Beispielsweise benötigte man bisher für die Herstellung von 450 kg Granulat 16 Mannstunden. Dieselbe Menge wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in nur 4 Mannstunden hergestellt. Die reine Herstellungszeit wird dabei um ca. 50% reduziert. Der Extruder benötigt wenig Platz und arbeitet sehr ökonomisch. Beispielsweise können mit einem Extruder einer Schneckenlänge von nur 1400 mm stündlich 110-130 kg Extrudat hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden anhand der Figur I näher beschrieben:

Aus einem Vorratsbehälter (1) wird ein vorbereitetes fein verteiltes Gemisch bestehend aus:

20 37,5 kg Rizinusöl hydriert, Schmelztemperatur: 80-85°C
60,0 kg Stearinsäure plv., Schmelztemperatur: 55-56°C
90 kg Diltiazemhydrochlorid
255,5 kg Lactose K
1,5 kg Magnesiumstearat
25 1,75 kg Carboxymethylcellulose

über eine Dosierschnecke (2) dem eigentlichen Extruder (3) zugeleitet. Der Extruder (3) ist in mehrere getrennt temperierbare Schüsse (a-f) eingeteilt und wird über den steuerbaren Motor (4) angetrieben. Die Mischung wird bei einer Umdrehungszahl von 170-180 UpM in den durch den heizbaren Mantel (5) vorgeheizten Extruder (3) gefördert.

Der Schneekendurchmesser beträgt 50 mm. Die Manteltemperatur beträgt in allen Schüssen 58-60°C; das entspricht einer Arbeitstemperatur von 58-60°C. Nach einer durchschnittlichen Verweildauer von 2-4 Minuten wird das

5 teilaufgeschmolzene Produkt durch die Düsenplatte (6) extrudiert. Die Düsenplatte (6) enthält 20 Düsenöffnungen mit einem inneren Durchmesser von 1,5-3 mm. Die Apparatur fördert unter den beschriebenen Bedingungen 110-120 kg Extrudat in der Stunde. Das Extrudat wird in Form feiner

10 gleichmäßiger Stränge auf dem langsam laufenden Förderband weitgehend auf Raumtemperatur abgekühlt und schließlich dem Granulator (8) zugeführt. Das fertige Granulat gelangt schließlich in den Auffangbehälter (9).

Die Schüsse a bis f werden im einfachsten Fall gleichmäßig temperiert, so daß beim Durchlaufen des Extrusionsprozesses über die ganze Länge der Schnecke (1400 mm) dieselbe Arbeitstemperatur herrscht. Es ist jedoch auch möglich, anfänglich bei etwas höherer Temperatur zu arbeiten und diese graduell abzusenken, bis etwa im letzten Schuß (f)

15 20 die Arbeitstemperatur nahezu auf die Erstarrungstemperatur der niedrigerschmelzenden Komponente abgesenkt ist. Dadurch wird die Abkühlungsphase etwas verkürzt, ohne daß es zu einem Verstopfen der Düsen kommt.

Im übrigen können die in der EP-PS 0 043 254 beschriebenen Gemische ohne Veränderung eingesetzt und verarbeitet werden.

Ein Ansatz für die Herstellung von 60 mg Diltiazemzubereitungen enthält z.B.

96 kg Diltiazemhydrochlorid

30 272 kg Lactose K

40 kg Rizinusöl hydriert

4,8 kg Carboxymethylcellulose

8.

64 kg Stearinsäure**1,6 kg Magnesiumstearat**

Ein Ansatz für die Herstellung von 120 mg Diltiazem-Zubereitungen enthält z.B.

5 **120 kg Diltiazemhydrochlorid****215,3 kg Lactose K****64 kg Stearinsäure NF****40 kg Rizinusöl hydriert****2,25 kg Carboxymethylcellulose**10 **2,25 kg Magnesiumstearat**

Ein Ansatz für die Herstellung von 180 mg Diltiazem-Zubereitungen enthält z.B.

180 kg Diltiazemhydrochlorid**144,124 kg Lactose K**15 **48 kg Rizinusöl hydriert****68,2 kg Stearinsäure NF****1,124 kg Hydroxyethylcellulose****2,3 kg Magnesiumstearat**

Ein Ansatz für die Herstellung von 240 mg Diltiazem-Zubereitungen enthält z.B.

13,5 kg Lactose K**24 kg Diltiazemhydrochlorid****12 kg Rizinusöl hydriert****10 kg Stearinsäure**

9.

0,175 kg Hydroxyethylcellulose

0,4 kg Magnesiumstearat

Ein Ansatz für die Herstellung von Norfenefrin-Zubereitungen enthält z.B.

5 58,5 kg Norfenefrinhydrochlorid

152,1 kg Lactose K

5,85 kg Titandioxid

29,25 kg Rizinusöl hydriert

43,876 kg Stearinsäure NF

10 2,924 kg Carboxymethylcellulose

Ein weiterer Ansatz für die Herstellung von Norfenefrin-Zubereitungen enthält z.B.

30 kg Norfenefrinhydrochlorid

166 kg Lactose K

15 6 kg Titandioxid

30 kg Rizinusöl hydriert

44 kg Stearinsäure NF

4 kg Carboxymethylcellulose

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Wirkstoffabgabe, bei welchem man
 - 5 (a) den Wirkstoff fein verteilt;
 - (b) den Wirkstoff in fein verteilter Form sowohl mit einer fein verteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich von 1:5 10 bis 5:1 liegt;
 - (c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunktes der niedrigschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide 15 oder lipoide Komponente gleichmässig in der vollständig geschmolzenen niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden;
 - (d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen lässt; und 20
 - (e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben "niedrigschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf die Relation zueinander verwendet werden, ohne 25 irgendwelche besonderen Schmelzpunkte einzuschließen, dadurch gekennzeichnet,

daß man die gut zerkleinerte und vorgemischte pulverförmige Masse gemäß (b) mittels einer Extruderschnecke in einen vortemperierten Extruder einführt und so gemäß (c) auf eine Temperatur bringt, die höchstens 4°C über der Schmelztemperatur der niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt, das so erwärmte Gemisch bei einem Druck von 200 bis 600 kPa (N/m²) einem Extrusionsprozess unterwirft und es auf diese Weise dispergiert, wobei die teilaufgeschmolzene und gut vermischtte Masse durch eine Düsenplatte mit einem Düsendurchmesser von 1,2 bis 4 mm extrudiert und anschließend gemäß (d) abgekühlt und gewünschtenfalls anschließend granuliert wird.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur gemäß (c) 1 bis 4 °C über der Schmelztemperatur der niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur gemäß (c) 1 bis 3 °C über der Schmelztemperatur der niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt.

25 4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur gemäß (c) 1 bis 2 °C über der Schmelztemperatur der niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Düsendurchmesser in der Düsenplatte jeweils 1,2 bis 4 mm beträgt.

30 6. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Düsendurchmesser in der Düsenplatte jeweils 1,3 bis 3 mm beträgt.

12

7. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Düsendurchmesser in der Düsenplatte jeweils 1,5 bis 2 mm beträgt.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Schmelzdruck des Verfahrens bei 200 bis 600 kPa (N/m²) gehalten wird.

- 1 / 1 -

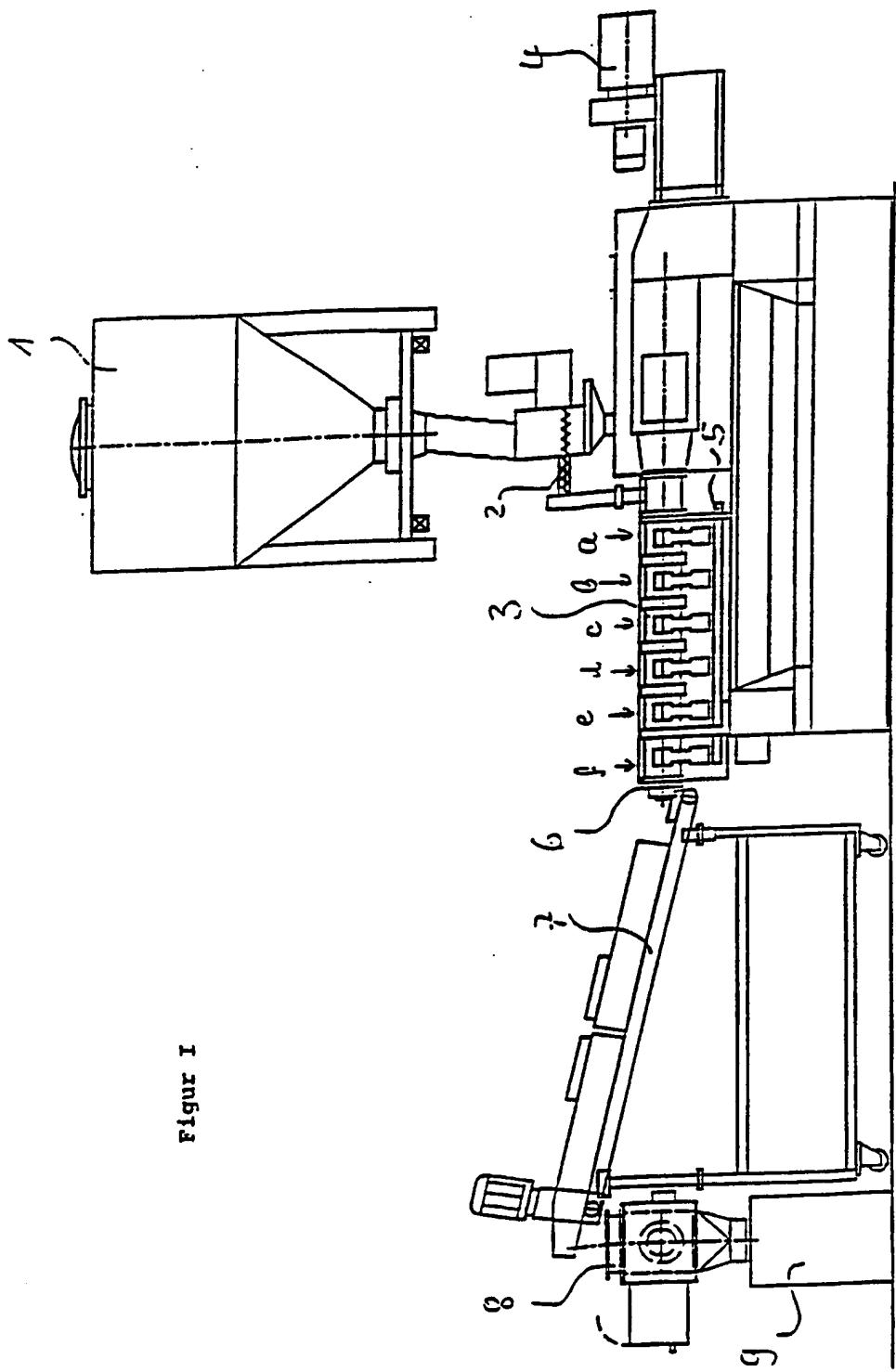


Figure 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 93/01289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 A 61 K 9/20; A 61 K 9/16
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 204 596 (RHONE POULENC SANTE) 10 December 1986 see claims 1,3,9 see column 1, line 1 - line 5 see column 1, line 32 - line 43 see column 2, line 32 - line 42 see column 2, line 47 - line 52 see column 4, line 49 - line 51 see examples 1-8,18,22,23	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 15 July 1993 (15.07.93)	Date of mailing of the international search report 30 July 1993 (30.07.93)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.
---	---

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9301289
SA 74825

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 15/07/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A-	2581541	14-11-86
		AU-B-	579012	10-11-88
		AU-A-	5722486	13-11-86
		CA-A-	1266841	20-03-90
		JP-A-	61260029	18-11-86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/01289

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.K1. 5 A61K9/20; A61K9/16

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestpräzstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole
Int.K1. 5	A61K

Recherchierte nicht zum Mindestpräzstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP,A,0 204 596 (RHONE POULENC SANTE) 10. Dezember 1986 siehe Ansprüche 1,3,9 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 5 siehe Spalte 1, Zeile 32 - Zeile 43 siehe Spalte 2, Zeile 32 - Zeile 42 siehe Spalte 2, Zeile 47 - Zeile 52 siehe Spalte 4, Zeile 49 - Zeile 51 siehe Beispiele 1-8,18,22,23 -----	1-8

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts
15.JULI 1993	30.07.93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevoilichtigten Bediensteten VENTURA AMAT A.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301289
SA 74825

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

15/07/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A- 2581541	14-11-86
		AU-B- 579012	10-11-88
		AU-A- 5722486	13-11-86
		CA-A- 1266841	20-03-90
		JP-A- 61260029	18-11-86